

Cited Reference #8- English Abstract

MENU

SEARCH

INDEX

DETAIL

JAPANESE

LEGAL

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-275344

(43)Date of publication of application : 24.10.1995

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

(21)Application number : 06-090534

(71)Applicant : NIPPON ZEON CO LTD

(22)Date of filing : 05.04.1994

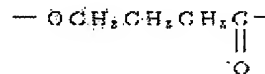
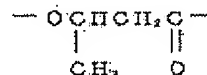
(72)Inventor : NOISSHIKI YASU HARU
KOMATSUZAKI SHIGERU

(54) MEDICAL MATERIAL FOR SOFT TISSUE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a material with high bio-compatibility and prevent problems on the safety such as cytotoxic effect, etc., by composing the material with fiber aggregate and polyester copolymer with a 3-hydroxybutylate unit and a 4-hydroxybutylate unit shown by the specific formulae.

CONSTITUTION: A medical material for soft tissue consists of fiber aggregate and polyester copolymer with 3-hydroxybutylate shown by the formula I and 4-hydroxybutylate shown by the formula II. This medical material for soft tissue has good decomposition and absorption to biomedical tissue, and holds the designated shape even after decomposition and absorption. The copolymer is covered by the tissue as it penetrates into the biomedical tissue and the decomposition and absorption of this material gradually progresses by the action of the tissue. Even in a case fiber aggregate consisting of a material with a strong foreign matter reaction such as polyglycol acid, etc., the decomposition and absorption of the copolymer into biomedical tissue is good and it suppresses the foreign matter reaction with biomedical tissue.



cited Reference #8

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-275344

(43) 公開日 平成7年(1995)10月24日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 L 27/00

識別記号

Y
P

片内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平6-90534

(22) 出願日 平成6年(1994)4月5日

(71) 出願人 000229117

日本ゼオン株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目6番1号

(72) 発明者 野一色 泰晴

神奈川県横浜市金沢区並木2-6-11-

301

(72) 発明者 小松崎 茂

神奈川県川崎市川崎区夜光一丁目2番1号

日本ゼオン株式会社研究開発センター内

(74) 代理人 弁理士 友松 英爾 (外1名)

(54) 【発明の名称】 軟組織用医療用材料

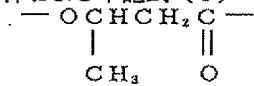
(57) 【要約】

【目的】 生体適合性、伸縮性、柔軟性が良好で、かつ細胞毒性等の安全上の問題を引き起こさない新規な軟組織用医療用材料の提供。

【構成】 繊維集合体および3-ヒドロキシブチレート単位と4-ヒドロキシブチレート単位とを有するポリエステル共重合体からなる軟組織用医療用材料。

【特許請求の範囲】

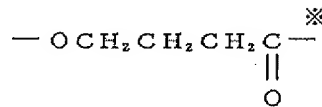
【請求項1】 繊維の集合体および下記式 (1)



*

..... (1)

で示される3-ヒドロキシブチレート単位と下記式
(2)



※【化2】

..... (2)

で示される4-ヒドロキシブチレート単位とを有するポリエステル共重合体からなることを特徴とする軟組織用医療用材料。

【請求項2】 請求項1記載の軟組織用医療用材料により形成されていることを特徴とする人工血管または血管修復材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、人工血管、人工皮膚、手術用縫合糸、癒着防止材および血管修復材等に適した軟組織用医療用材料に関する。

【0002】

【従来の技術】人工血管、人工皮膚、手術用縫合糸、癒着防止材および血管修復材等に用いられる軟組織用医療用材料には、柔軟性、強度等の力学的適合性、毒性がないこと等の安全性の他、生分解性、即ち生体組織の侵入に応じて該組織に分解吸収されることが求められる。

【0003】手術用縫合糸等に用いられるポリグリコール酸、ポリ乳酸等の脂肪族ポリエステルは、柔軟性に欠けるために柔軟性に富む生体との適合性が悪い。そのため生体の動きにつれて生体との境界面に機械的刺激が生じる。また加水分解性で生体組織の侵入と無関係に分解するため生体組織の修復性に追従できず、生体組織との間に不調和が生じ、生体に炎症反応を引き起す等の欠点があった。

【0004】人工皮膚等に用いられるコラーゲン、ゼラチン、キチン等の動物由来材料は、生体組織の侵入に応じた該組織への分解吸収を制御するため、異種蛋白質などの他の動物の材料によって引き起こされる抗原抗体反応の活性（抗原性）を低下させるため、あるいは過剰の分解を制御するため、架橋を施す必要があり、そのうえ、架橋剤が残存することによる細胞毒性の問題が生じる、等の欠点があった。

【0005】編物または織物と動物由来材料を組合わせた軟組織用医療用材料の例として、ゼラチンまたはコラーゲンの架橋物でポリエステル繊維編物または織物を目詰まりさせた人工血管が知られている。しかし、ゼラチンまたはコラーゲンの架橋物に弾性がないため人工血管全体が固くなって柔軟性が損なわれるので、過度に伸張すると柔軟性のないコラーゲンやゼラチンは編物などが

ら剥離することがある。また、架橋剤が残存することによる細胞毒性の問題がある、等の問題点があった。

【0006】更に、編物または織物と脂肪族ポリエステルを組合わせた軟組織用医療用材料の例として、ポリエステル等の編物または織物から成る多孔質構造体等の非吸収性の透水性層と、ポリグリコール酸、ポリ乳酸等から成る吸収性材料層を少なくとも含む非透水性層とが積層され、該非透水性層を血液と接触する側とした生体器官用補綴材が提案されている（特開平2-206457号公報）。しかし、この補綴材は、非透水性のため表面に血液凝固物が析出した場合に血液凝固物内からの体液の排出が不十分となり、血液凝固物が蓄積する。そのうえ、この材料が非透水性であるため生体組織との接着性に欠けるという問題点があった。また吸収性材料層の組成を最適化して生体組織への吸収期間を最適化しても吸収性材料層が生体組織の侵入と無関係に分解吸収されるという問題点もあった。そのため、これら補綴材からなる人工皮膚や人工血管では必ずしも満足すべき結果は得られていない。

【0007】一方、人工血管、心臓、血管用パッチ等に用いる血管修復材には、生体適合性、生体組織との縫合性、伸縮性、柔軟性等、種々の特性が要求される。

【0008】ポリエステル繊維編物または織物は、生体組織との縫合性に優れているが、血液の漏洩を防ぐために繊維の間隔を小さくしなければ、心臓、血管用パッチに適用することが困難であった。そのため、伸縮性・柔軟性を有するポリエステル繊維編物または織物は心臓・血管用パッチにはほとんど使用されていなかった。また、繊維間隔を広くしたものでは使用直前に血液に触れさせて血栓を繊維間隙の網目に形成させ、これにより目詰まりさせる方法、もしくはコラーゲンやゼラチンなどの生体内吸収性物質で目詰まりさせる方法があるが、基材に伸展性が10%以上あれば目詰まりがはずれ、出血の危険性ははらんでいる。

【0009】架橋結合を有するポリビニルアルコールまたはビニルアルコール系共重合体と伸縮性繊維編物または織物からなる医療用複合構造物が、湿潤状態における生体適合性、伸縮性、柔軟性に優れ、人工血管等に好適であること（特公平4-1631号公報第1欄第2～13行、同第3欄第18～24行）が知られている。しか

し、この医療用複合構造物は、基本的に水膨潤性の材質から形成されているため通常使用される乾燥状態では伸縮性・柔軟性が発揮されず取扱いにくい、架橋結合の導入過程が煩雑である、架橋剤の残存による細胞毒性を引き起こす恐れがある、ポリビニルアルコールやビニルアルコール系共重合体が生体内で分解されずに残存するため、生体組織の侵入による器質化が良好でない等の問題があった。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生体適合性、伸縮性、柔軟性が良好で、かつ細胞毒性等の安全上の問題を引き起こさず、前記問題点を解消した新規な軟組織用医療用材料を提供する点にある。

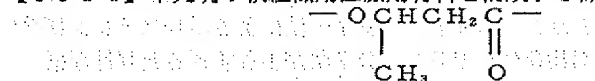
【0011】

【課題を解決するための手段】本発明の第一は、繊維の集合体および下記式(1)で示される3-ヒドロキシブチレート単位と下記式(2)で示される4-ヒドロキシブチレート単位とを有するポリエステル共重合体からなることを特徴とする軟組織用医療用材料に関する。

【0012】本発明の第二は、前記軟組織用医療用材料により形成されていることを特徴とする人工血管または血管修復材に関する。

【0013】(繊維集合体について)本発明の繊維集合体は、編物、織物、不織布、ネットあるいはこれらの任意の組み合わせによる積層体であることができる。

【0014】本発明の軟組織用医療用材料を構成する繊維*



で示される3-ヒドロキシブチレート(以下3HBという)単位と下記式(2)



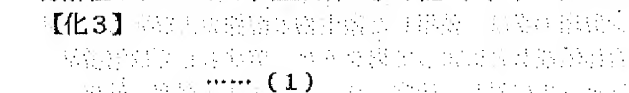
で示される4-ヒドロキシブチレート(以下4HBという)単位を有する共重合体である(以下この共重合体を3HB・4HBポリエステル共重合体と称する)。3HB・4HBポリエステル共重合体は生体組織中に存在するリパーゼ・エステラーゼ等により酵素分解を受け、生体内に残らない。

【0017】本発明の軟組織用医療用材料を構成する3HB・4HBポリエステル共重合体の製造は従来より公知の方法によればよく格別限定されない。代表的な3HB・4HBポリエステル共重合体の製造方法は、例えば、特開昭64-48821号公報第2頁右下欄第1行~第4頁右上欄第18行、特開平1-222788号公報第2頁左下欄第2行~第4頁左上欄第4行、特開平1-304891号公報第2頁左下欄第11行~第4頁左上欄第17行、特開平2-27992号公報第2頁左下欄第2行~第4頁左上欄第3行、特開平4-32509

* 繊維集合体の構造、並びに集合体を構成する繊維の素材及び性状は特に制限されない。そのような素材の例としては、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ポリジオキサノンの如き生体吸収性の素材；ポリエチレンテレフタレートに代表されるポリエステル、ポリエーテルエステル、ポリウレタン、ナイロン、レーヨン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、綿、絹などの如き非生体吸収性の素材；が挙げられる。その中でも、生体組織との適合性の観点からポリエステルが好ましく、ポリエステルの中でもポリエチレンテレフタレートが特に好ましい。

【0015】繊維集合体は、伸縮性を有するものが好ましいが、とくに人工血管や血管修復材に用いる繊維集合体は、少なくとも1方向の弾性伸度が10%以上、好ましくは20%以上の伸縮性をもつものが、人工血管や血管修復材を形成するうえで好適である。繊維集合体の各繊維間の間隔は、それが人工血管や血管修復材に用いる場合には、通常、約1~5000μm、好ましくは20~2000μmの間隔を有するようにしたものが、生体組織の侵入による器質化の点で好適である。繊維の性状は特に制限されないが、太さ0.1~50デニール程度のものは編物または織物の製造上好ましい。

【0016】本発明の軟組織用医療用材料を構成する生分解性ポリエステル共重合体は、下記式(1)



【化4】



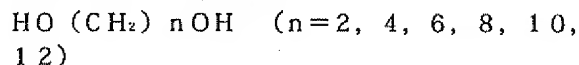
4号公報第2欄第19行~第3欄第39行、特開平4-326932号公報第2欄第7行~第4欄第2行に記載されている。

【0018】これら公知の代表的方法においては、ヒドロキシブチレート重合体生産能を有する菌体を、ヒドロキシブチレートの基質となる炭素源とクエン酸の存在下に、培地または培養液の窒素および/またはリンを制限して培養し、菌体内に共重合体を蓄積せしめる。なお、ポリエステル生成のための培養に先立って菌体を増殖させるための前段培養を行ってもよい。

【0019】前記菌体の例としては、アルカリゲネス・フェカリス(ATCC8750)、アルカリゲネス・ルーランディ(ATCC15749)、アルカリゲネス・ラタス(ATCC29712)、アルカリゲネス・アクアマリヌス(ATCC14400)、アルカリゲネス・ユウトロファス(ATCC17699)等のアルカリゲ

ネス属が挙げられる。培地は菌体が資化し得る物質であれば特に制限されない。その例としては、酵母エキス、ポリペプトン、肉エキスの如き天然物；グルコースの如き糖類；硫酸アンモニウムの如き無機窒素化合物；リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、硫酸マグネシウムの如き無機塩；が挙げられる。

【0020】ヒドロキシブチレートの基質となる炭素源として用いられる化合物の例としては、4-ヒドロキシ酪酸、4-クロロ酪酸の如き酪酸誘導体；4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム等、前記酪酸誘導体の無機塩； γ -ブチロラクトン；下記一般式



で表される脂肪族ジオール類；が挙げられる。使用量は特に制限されないが、好ましくは3~100g/l、特に好ましくは3~50g/lとする。使用量を変えることにより3HB・4HBポリエステル共重合体の4HB単位含量を変えることができる。一般に、使用量が増え

ると4HB単位含量は高くなる傾向にある。
【0021】特に約60モル%以上の4HB単位を含有するポリエステル共重合体を得るには、クエン酸および/またはクエン酸塩を培養系に加えることが好ましい。クエン酸塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩およびアンモニウム塩が挙げられる。クエン酸やクエン酸塩の量は、使用した微生物の菌株および所望の共重合体組成などによって異なるが、培地もしくは培養液1リットルに対し、通常、0.3~40g程度、好ましくは1~30g程度である。使用量が多すぎると得られる共重合体の量が減少する。

【0022】ポリエステル生成のための培養に先立って菌体を増殖させるための前段培養を行った場合には、前段の培養によって得られた培養液から微生物の菌体を、ろ過および遠心分離のような通常の固液分離手段により分離回収し、回収された菌体を後段の培養に付するか、または、前段の培養において窒素および/またはリンを実質的に枯渇させて、菌体を分離回収することなく、この培養液を後段の培養に移行させることができる。

【0023】ポリエステル生成のための培養により得られた培養液から、例えば、ろ過および遠心分離などの通常の固液分離手段によって菌体を分離回収し、この菌体を洗浄、乾燥して乾燥菌体を得る。該乾燥菌体から、常法により、クロロホルムやアセトンのような有機溶剤で3HB・4HBポリエステル共重合体を抽出し、この抽出液にヘキサンのような貧溶媒を加えて共重合体を沈殿させることにより、3HB・4HBポリエステル共重合体

が得られる。
【0024】ポリエステル生成のための培養及び場合により行われる前段培養においては、pHを、通常、6~10、好ましくは6.5~9.5とし、好気的に培養する。溶存酸素濃度は、通常、0.5~40ppm、好ま

しくは5~20ppmとする。培養温度は、通常、20~40℃程度、好ましくは25~35℃程度とする。これらの条件をはずして培養した場合には、乾燥菌体内に生成蓄積するポリエステル量が極めて低くなり、工業的に製造するには有利ではない。

【0025】本発明の軟組織用医療用材料を構成する3HB・4HBポリエステル共重合体の4HB単位含有量は、通常30~99モル%、好ましくは40~98モル%、特に好ましくは60~95モル%である。4HB単位の含量が低すぎると柔軟性、弾性が低下するほか、生体組織の侵入に応じた該組織への分解吸収が遅くなりすぎて本発明の効果が十分に得られない。高すぎると柔軟性および弾性が低下傾向になる。3HB単位の含有量は、通常、1~70モル%、好ましくは2~60モル%、さらに好ましくは5~40モル%である。また、3HB・4HBポリエステル共重合体は4HB及び3HB単位以外のモノマー単位を有していてもよい。4HB及び3HB単位以外のモノマー単位の含有量は、通常、30モル%、好ましくは20モル%以下、さらに好ましくは10モル%以下である。

【0026】また、3HB・4HBポリエステル共重合体の融点は、通常、37~185℃、好ましくは40~180℃、更に好ましくは45~170℃、分子量は、通常、約20,000~5,000,000、好ましくは50,000~2,000,000、より好ましくは100,000~1,000,000（ゲルパーミエーションクロマトグラフィー法によるポリスチレン標準試料換算値）である。分子量が小さすぎると弾性が低下し、大きすぎると軟組織用医療用材料の製造が困難になる。融点が低すぎると軟組織用医療用材料からなる人工血管等の構造安定性が悪くなり、高すぎると軟組織用医療用材料の製造が困難になる。

【0027】本発明の軟組織用医療用材料は、編物または織物などの繊維集合体および3HB・4HBポリエステル共重合体からなるものである。本発明の軟組織用医療用材料は、通常、繊維集合体の少なくとも一部が3HB・4HBポリエステル共重合体によって覆われているものであるが、繊維と繊維との間に3HB・4HBポリエステル共重合体が介在しているだけのものであってもよい。本発明の軟組織用医療用材料において、繊維集合体と3HB・4HBポリエステル共重合体との重量比率は、繊維集合体100重量部に対して、3HB・4HBポリエステル共重合体が、通常、0.1~1000重量部、好ましくは0.5~500重量部、更に好ましくは1~300重量部である。本発明の軟組織用医療用材料を得る方法としては、溶液状態の3HB・4HBポリエステル共重合体を使用して、繊維集合体を浸漬・乾燥処理、浸漬・貧溶媒処理、型枠使用の凍結乾燥処理する方法等が挙げられる。この場合、必要に応じ本発明の目的が損なわれない範囲で他の成分を溶液中に含んでいても

よい。溶融状態の3HB・4HBポリエステル共重合体を使用した処理方法の例としては、3HB・4HBポリエステル共重合体のフィルムまたは粉末を編物または織物と接触させた状態で該共重合体の融点以上に加熱する方法や該共重合体のフィルムまたは粉末を編物または織物と接触させた状態で有機溶剤または接着剤を用いて両者を接着する方法が挙げられる。

【0028】前記浸漬・乾燥処理は、極めて一般的な方法であり、本発明の場合の浸漬液の共重合体濃度は、0.01~30 (w/v) %、好ましくは0.1~10 (w/v) %、特に好ましくは0.2~5 (w/v) %である。なお、単位の (w/v) %は、100mlの溶媒に溶解する溶質のg数を表わすものである。

【0029】前記浸漬・貧溶媒処理は、前記浸漬・乾燥処理を行った後、ひきつついて貧溶媒で処理を行う方法である。貧溶媒での処理温度については全く制限はなく、低温、室温、高温いずれでもよい。貧溶媒としてはヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、あるいは水等を挙げることができる。

【0030】型枠使用の凍結乾燥処理は、共重合体の前記浸漬液に、繊維集合体を浸漬したのち凍結乾燥する方法である。凍結乾燥は、凍結状態を保ったまま乾燥できればとくに制限はなく、通常は-50℃~50℃、好ましくは-20℃~室温程度に融点をもちかつ共重合体を溶解できる溶媒が使用され、そのような溶媒の例としてはジオキサン、ベンゼン等が挙げられる。凍結温度は通常は液体窒素温度~50℃程度であり、エタノールにドライアイス投入し、ドライアイスの固まりがエタノール中に残っているときのエタノールの温度~10℃程度の条件で行われる。一般的な傾向としては急速に凍結したのち凍結乾燥すると得られる多孔構造が緻密になる場合が多く、ゆっくりと凍結させて凍結乾燥すると得られる多孔構造が粗になる場合が多い。また、構造を制御するために特定の面を冷却体に接触させて特定の面のみを他と異なった構造とすることもできる。乾燥は凍結物が融解しない範囲の温度条件であれば得られる多孔構造に大きな影響はないが、乾燥を速やかに行うために減圧度を5 Torr以下、好ましくは2 Torr以下、さらに好ましくは1 Torr以下として、棚段式の乾燥機の場合には棚段の温度を溶媒の融点付近あるいは融点以上にして乾燥する場合が多い。

【0031】多孔構造とする方法としては、浸漬・貧溶媒処理、凍結乾燥処理において特定の溶剤に可溶な微粒子をポリエステル共重合体の溶液に分散させた状態で共重合体処理物を作製しておき該微粒子を溶解しかつ共重合体を溶解しない溶剤にて処理して該微粒子のみ溶解除去する方法、発泡剤を含有させて成形する方法あるいはこれらの方法を併用する方法等もあるが、とくに、凍結乾燥処理は、柔軟性および弾性の高い多孔質の材料が得

られるので好適である。

【0032】本発明の軟組織用医療用材料の厚さは特に制限されないが、短時間に分解吸収を達成することによる生体内の異物の速やかな除去、及び副作用の抑制の観点から、1000 μm以下が好ましく、50 μm以下が特に好ましい。但し、厚さが大きい場合であっても、該材料の構造の一部または全部を多孔質にすれば、分解吸収を短時間に行うことができる。

【0033】本発明の軟組織用医療用材料は生体組織への分解吸収が良好であり、分解吸収後も所定の形状が保持される。その機構は、3HB・4HBポリエステル共重合体が生体組織の侵入に伴い該組織に覆われ、この組織の作用により3HB・4HBポリエステル共重合体の分解吸収が穏やかに進行するためと推定される。また、ポリグリコール酸等、異物反応の強い素材からなる繊維集合体を用いた場合であっても、3HB・4HBポリエステル共重合体の生体組織への分解吸収が良好であるので、生体との異物反応が抑制される。

【0034】本発明の軟組織用医療用材料を腹腔内の漿膜欠損部に縫合した場合、軟組織用医療用材料が生体組織に覆われ、該組織の上に漿膜が再生する。そして、本発明の軟組織用医療用材料は、該材料を覆う生体組織の作用により、漿膜欠損の治癒に伴って表面から徐々に分解し、最終的に生体組織に吸収されて、繊維の集合体が生体組織に覆われる。

【0035】本発明の軟組織用医療用材料は、人工血管、人工皮膚、手術用縫合糸、癒着防止材、血管修復材等に好適に用いられる。

【0036】(人工血管または血管修復材について) 本発明の人工血管や血管修復材は、前記の軟組織用医療材料により形成されてなるものである。本発明の人工血管または血管修復材は、軟組織用医療材料が少なくとも1方向の引張試験において、通常、歪み10%以内に、好ましくは歪み20%以内に降伏点をもたないものである。ここにいう少なくとも1方向の引張試験において歪み10%以内に降伏点をもたないとは、種々の方向への引張試験を行ったとき、歪み10%以内に降伏点が存在せず、かつ破断点も存在しない方向が少なくとも一つ存在することをいう。

【0037】本発明の人工血管や血管修復材を得る方法としては、繊維の集合体を管状、シート状などの所望の形状に形成した後、軟組織用医療用材料を得るための方法と同じ方法によって、3HB・4HBポリエステル共重合体で処理する方法または軟組織用医療用材料を得た後、形成する方法が挙げられる。形成のしやすさの観点から前者の方法が好適である。

【0038】本発明の人工血管や血管修復材は、通常、漏血を起こさない程度の透水性を持つ。ここにいう透水性とは、120 mmHgの水圧をかけた際壁面1 cm² 当り1分間に水が通過する量である。血圧の高い動脈系

・左心系には、漏血を防ぐために、透水性が $100\text{ml}/\text{cm}^2/\text{min}/120\text{mmHg}$ 以下のものを使用することが好ましく、 $50\text{ml}/\text{cm}^2/\text{min}/120\text{mmHg}$ 以下のものを使用することが特に好ましい。一方、静脈系・右心系には、生体組織の伸展による内膜の形成の観点から、透水性が $100\text{ml}/\text{cm}^2/\text{min}/120\text{mmHg}$ 以上のものを使用することが好ましく、 $200\text{ml}/\text{cm}^2/\text{min}/120\text{mmHg}$ 以上のものを使用することが特に好ましい。

【0039】本発明の人工血管や血管修復材は表面を粗面にしたり、透水性を高めるため多孔質状などとする。これにより、本発明の血管修復材は血管内面における血液凝固物の接着性に優れたものとなる。表面を粗面とするには、通常、前記方法により3HB・4HBポリエステル共重合体を多孔質形状とするか、編物または織物の繊維の間隔及び太さを調節する。

【0040】本発明の人工血管や血管修復材には、生体組織と縫合する時の取扱い性を改良するために、界面活性物質を用いて、公知の方法による表面処理を施してもよい。用いられる界面活性物質の例としては、レシチン等のリン脂質が挙げられる。表面処理方法の例としては、リン脂質水溶液によるディッピング処理や、脂肪酸ポリエステルとリン脂質との混合液によるディッピング処理などが挙げられる。

【0041】本発明の人工血管や血管修復材は、血液、フィブリン糊等によるプレクロッティング処理を施して、または施さずに、生体に適用することができる。

【0042】本発明の人工血管や血管修復材は生体組織の侵入による器質化が良好である。その理由は、3HB・4HBポリエステル共重合体それ自体が異物性がなく、細胞親和性の高いことに加えてこれがもつ酵素分解性または加水分解性のため、体液との接触により徐々に3HB・4HBポリエステル共重合体部分が分解し、生じた空隙に生体組織が侵入していくことの他、適度な伸縮性・柔軟性をもつために生体組織及び血流との物理的な適合性が良いためと考えられる。

【0043】本発明の人工血管や血管修復材は、生体適合性、伸縮性、柔軟性が良好である。また、生体組織と縫合する時の取扱い性に優れている。10%以上伸展させても、脂肪酸ポリエステル部分と基材との間に解離が生じることもないため、取扱い性が良好で出血の危険性が低く安全である。本発明の人工血管や血管修復材は、使用部位及び目的に応じて、シート状、直管状、曲管状、クリンプ付管状等、任意の形状とすることができる。

【0044】クリンプを付けた管状の編物または織物を使用して作成した本発明の血管修復材を使用する場合には、脂肪酸ポリエステルが分解し生体内に吸収された後に血管径を広げることができる。この径の拡大は生体の必要に応じて（例えば、生体の成長に応じて）自然に行

われる場合もあるが、医師の判断によりバルーン付き血管内カテーテル等を使用して行うこともできる。従来、小児の心疾患等に伴って肺動脈管等に人工血管を使用する場合には、小児の成長に応じて再手術を行う必要があったが、本発明の人工血管または血管修復材を使用することにより、人工血管を交換するための手術の回数を最小限に抑えることができる。

【0045】本発明の血管修復材は、心臓・血管用パッチとして血管壁に使用される場合、拍動による衝撃を吸収する役割を果たす。これにより、心臓・血管の血流の乱れ及び新生血管壁や付着血栓層の肥厚を抑えることができる。

【0046】本発明の態様を以下に示す。

(1) 繊維集合体および3-ヒドロキシブチレート単位と4-ヒドロキシブチレート単位とを有するポリエステル共重合体からなる軟組織用医療用材料。

(2) 前記3HB・4HBポリエステル共重合体の4HB単位含有量が30~99モル%である前記(1)の軟組織用医療用材料。

(3) 前記4HB単位含有量が40~98モル%である前記(2)の軟組織用医療用材料。

(4) 前記4HB単位含有量が60~95モル%である前記(2)の軟組織用医療用材料。

(5) 前記3HB・4HBポリエステル共重合体の数平均分子量が20,000~5,000,000である前記(2)、(3)または(4)の軟組織用医療用材料。

(6) 厚さが1000 μm 以下である前記(1)、

(2)、(3)、(4)または(5)の軟組織用医療用材料。

(7) 多孔質構造をもつ前記(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)の軟組織用医療用材料。

(8) 3HB・4HBポリエステル共重合体の融点が37~185 $^{\circ}\text{C}$ である前記(1)、(2)、(3)、

(4)、(5)、(6)または(7)の軟組織用医療用材料よりなる人工血管または血管修復材。

(9) 前記繊維集合体の少なくとも1方向の弾性伸度が10%以上である前記(8)の人工血管または血管修復材。

(10) 前記繊維集合体を構成する各繊維が約5~5000 μm の間隔を有するものである前記(8)または(9)の人工血管または血管修復材。

(11) 前記繊維集合体を構成する繊維の太さが5~50デニールである前記(9)または(10)の人工血管または血管修復材。

(12) 心臓・血管用パッチである前記(9)、(10)または(11)の人工血管または血管修復材。

(13) 軟組織用医療用材料が少なくとも1方向の引張試験において歪み10%以内に降伏点をもたないものであることを特徴とする人工血管または血管修復材。

【0047】

【実施例】以下、参考例、実施例、比較例、試験例に基づいて、本発明を具体的に説明する。

【0048】参考例1 (3HB・4HBポリエステル共重合体の製造)

培地A (酵母エキス10g、ポリペプトン10g、肉エキス5g、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 5gを脱イオン水に溶解して1リットルとし、pH7.0に調整したもの) 200mlを2リットルのフラスコに入れ、菌体〔アルカリゲネス・ユウトロファス (ATCC17699)〕を28℃で24時間培養し、遠心分離により菌体B0を分離した。

【0049】培地B (Na_2HPO_4 4.14g、 KH_2PO_4 1.2g、 MgSO_4 0.2g、4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム15.0g、クエン酸ナトリウム5.0gを脱イオン水に溶解して1リットルとし、pH7.0に調整したもの) 1リットル当たり菌体B0の4gを懸濁させた。この懸濁液100mlを500mlの坂口フラスコに入れ、28℃で48時間培養し、遠心分離により菌体B1を分離した。

【0050】得られた菌体B1を蒸留水で洗浄し、これを減圧乾燥して乾燥菌体Bd1を得た。このようにして得られた乾燥菌体Bd1から熱クロロホルムでポリエステル共重合体を抽出し、抽出液を濃縮後、多量のヘキサンに滴下してポリエステル共重合体を沈殿させ、該沈殿をろ取、乾燥してポリエステル共重合体を分離し、3HB・4HBポリエステル共重合体を得た。

【0051】3HB・4HBポリエステル共重合体は、収量が1.0g/1、組成が4HB80%、3HB20%、Tgは-43℃、融点は53℃、数平均分子量は約600,000であった。なお、組成は $^1\text{H-NMR}$ (溶媒: (1) CDCl_3) で分析し、数平均分子量はゲルパーミエーションクロマトグラフィー法によるポリスチレン標準試料換算値で示した。

【0052】参考例2

培地Bに代えて培地C (クエン酸ナトリウムを含有しない以外は培地Bと同様に調製したもの) を用い、懸濁液の量を50mlとした他は参考例1と同様にして菌体B0を培養し、3HB・4HBポリエステル共重合体を得た。該共重合体は、収量が1.1g/1、組成が4HB50%、3HB50%、Tgは-11℃、融点は51℃、数平均分子量は約610,000であった。組成及び数平均分子量は参考例1と同様にして求めた。

【0053】参考例3

培地Bに代えて培地C (クエン酸ナトリウムを含有しない以外は培地Bと同様に調製したもの) を用い、懸濁液の量を500mlとし、2000mlの坂口フラスコを用いた他は参考例1と同様にして菌体B0を培養し、3HB・4HBポリエステル共重合体を得た。該共重合体は、収量が1.2g/1、組成が4HB20%、3HB80%、Tgは-9℃、融点は163℃、数平均分子量

は約500,000であった。組成及び数平均分子量は参考例1と同様にして求めた。

【0054】参考例1~3で得られた各共重合体をリン酸緩衝液中で*Rhizopus delemar*に由来するリパーゼ (生化学工業製) および*Rhizopus arrhizus*に由来するリパーゼ (ベーリンガーマンハイム製) により処理したところ、いずれも分解することが確認された。

【0055】比較例1

参考例1で得られた3HB・4HBポリエステル共重合体の4gを200mlのクロロホルムに溶解して得られる2 (w/v) %クロロホルム溶液200mlを調製し、このものを直径15cmのガラスシャーレ上に流延し、徐々にクロロホルムを揮散させて、厚さ約200 μm のフィルムを作成した。このフィルムを4cm四方に切断して試料1を得た。

【0056】比較例2

参考例2で得られた3HB・4HBポリエステル共重合体を用いた以外は比較例1と同様にして試料2を得た。

【0057】比較例3

参考例3で得られた3HB・4HBポリエステル共重合体を用いた以外は比較例1と同様にして試料3を得た。

【0058】実施例1

参考例1で得られた3HB・4HBポリエステル共重合体の2 (w/v) %クロロホルム溶液10mlを調製し、このものを直径15cmのガラスシャーレ上に流延し、徐々にクロロホルムを揮散させて、厚さ約10 μm のフィルムを作成した。該フィルム上にポリグリコール酸メッシュ (「デキソンメッシュ」、型番号#2、Davis+Geck, Inc. 製) を乗せ、上から軽く押さえた状態で90℃オープン中で30分間処理して、フィルムとポリグリコール酸メッシュを貼り合わせ、このものを4cm四方に切断して試料4を得た。

【0059】比較例4

実施例1で使用したポリグリコール酸メッシュをそのまま4cm四方に切断して試料5を得た。

【0060】比較例5

3HB・4HBポリエステル共重合体溶液に代えてポリカプロラクトン (Aldrich製) の2 (w/v) %クロロホルム溶液を用いた以外は実施例1と同様にして試料6を得た。

【0061】比較例6

3HB・4HBポリエステル共重合体溶液に代えてポリ(L-乳酸) (Polyscience製) の2 (w/v) %クロロホルム溶液を用いた以外は比較例1と同様にして試料7を得た。

【0062】実施例2

市販のポリエステル繊維製人工血管a1 (長さ7cm、内径8mm、透水性: 1200ml/cm²/min/120mmHg) を、パストゥールピペットを用いて、参

10

20

30

40

50

考例1で得られた3HB・4HBポリエステル共重合体の1 (w/v) %クロロホルム溶液で内側から含浸させ、次いでヘキサン溶媒中に漬けて、クロロホルム溶液中の3HB・4HBポリエステル共重合体を析出させるとともにクロロホルムを除去し、窒素気流中で乾燥した。上記のクロロホルム溶液含浸～乾燥の操作を3回繰り返して3HB・4HBポリエステル共重合体で処理された人工血管a2を得た。次いで、テフロン製の棒(外径8mm)に人工血管a2をはめ、該人工血管a2の外周にポリエステルメッシュを巻き付け、参考例1で得られた3HB・4HBポリエステル共重合体の3 (w/v) %1, 4-ジオキサン溶液中に浸し、このものを凍結乾燥した後外周のポリエステルメッシュを剥離し、テフロン製の棒から外して、多孔質の試料a3を得た。該試料a3の透水性は $10\text{ ml/cm}^2/\text{min}/120\text{ mmHg}$ であった。透水率は、試料に 120 mmHg に相当する水压をかけ、試料壁面 1 cm^2 当りの1分間の水の流出量を求めることにより測定した。試料a3を走査型電子顕微鏡で観察したところ、ポリエステル繊維と、厚さ $10\sim 30\text{ }\mu\text{m}$ 、孔径 $1\sim 20\text{ }\mu\text{m}$ の3HB・4HBポリエステル共重合体多孔質層とが一体化していた。

【0063】試験例1

体重約3Kgの家兎を用いて、ペントバルビタールナトリウム全身麻酔下に、腹部を剃毛・消毒の後、皮膚及び腹壁を正中切開し、腹壁内側に3cm四方の漿膜欠損を8箇所作成した。試料1～6を漿膜欠損部に縫合し、腹壁切開部、皮膚切開部の順に縫合した。この時、試料4、6はポリグリコール酸メッシュ側を漿膜欠損部に当てて縫合した。試料7は固いために縫合できなかった。10週間飼育後に麻酔下に脱血死させ、開腹して評価した。

【0064】各実験部位を肉眼で評価したところ、試料5を縫合した部位では、腹壁と腸管との間に癒着が観察された。その他の試料を縫合した部位では癒着は観察されなかった。

【0065】各実験部位の断面をヘマトキシリン-エオジン染色により組織学的に観察した。その結果、試料1、2及び3では、各試料の表面にマクロファージ及び繊維芽細胞が接着しているが、3HB・4HBポリエステル共重合体は表面部分のみが分解しているだけで全体が完全に分解していない。

【0066】試料4(実施例1)のポリグリコール酸メッシュは周囲が生体組織で覆われ、3HB・4HBポリエステル共重合体は全体が完全に分解しているのが観察された。また、試料を縫合した部位には漿膜が再生しており、異物反応も弱かった。

【0067】試料5は異物反応が強く漿膜の再生も部分的であった。

【0068】試料6のポリグリコール酸メッシュは周囲

が生体組織で覆われていたが、ポリカプロラクトン部はほとんど分解していなかった。また、試料を縫合した部位には漿膜が再生していたが、異物反応が見られた。

【0069】試験例2

試料a3を5.5cmに切断し、雑種成犬の胸部大動脈に移植した。該移植はプレクロッティング処理なしで行うことができた。人工血管壁面からの出血は認められなかった。試料a3は柔軟で、柔軟な動脈壁の性状および形状によく適応し、縫合性も良好であった。10週間後に麻酔下に脱血死させ、開胸して評価した。試料a3は良好に開存し、大動脈としての機能を保っていた。試験例1と同様にして組織学的に観察した結果、試料a3への組織の侵入は良好であり、3HB・4HBポリエステル共重合体がほぼ全的に分解しているのが観察された。また、異物反応は弱く、試料a3内面には一部で内皮化が観察された。

【0070】実施例3

弾性伸度が約100%のポリエステル製編物(横メリヤス平編、3デニール、繊維間隔:横 $250\text{ }\mu\text{m}$ 、縦 $500\text{ }\mu\text{m}$)を $7\times 9\text{ cm}$ に裁断し、3HB・4HBポリエステル共重合体の2 (w/v) %クロロホルム溶液中に浸漬した後、直径15cmのガラスシャーレ上でクロロホルムを揮散させて、3HB・4HBポリエステル共重合体で被覆された編物を作成した。同様に、3HB・4HBポリエステル共重合体の2 (w/v) %クロロホルム溶液40mlをガラスシャーレ上に流延し、徐々にクロロホルムを揮散させて、厚さ約 $40\text{ }\mu\text{m}$ のフィルムを作成した。このフィルム上に3HB・4HBポリエステル共重合体で被覆された編物を乗せ、上から軽く押さえた状態で 90°C オーブン中で30分間処理して、血管修復材試料11を得た。試料11を走査型電子顕微鏡(以下SEMと記す)で観察したところ、編物とフィルムの2層構造となっており、フィルム側の面は平滑であった。

【0071】実施例4

試料11を、3HB・4HBポリエステル共重合体フィルム面を下にして、 $15\times 13\text{ cm}$ ステンレス製トレーに置き、 90°C オーブン中で30分間処理し、放冷して、トレーに密着させた。その上に3HB・4HBポリエステル共重合体の2 (w/v) %1, 4-ジオキサン溶液19mlを注ぎ、このものを凍結乾燥して、血管修復材試料12を得た。試料12をSEMで観察したところ、フィルム層と孔径約 $100\text{ }\mu\text{m}$ の多孔質層の間に編物が挟まれている3層構造となっており、多孔質層の表面は粗面、フィルム層の表面はほぼ平滑な面となっていた。

【0072】実施例5

実施例4で用いた2 (w/v) %1, 4-ジオキサン溶液に代えて卵製レシチン(和光純薬工業製)を5重量%含む3HB・4HBポリエステル共重合体の2 (w/

v) %1, 4-ジオキサン溶液を使用した以外は実施例4と同様にして血管修復材試料13を得た。試料13をSEMで観察したところ試料12と同様の構造であった。

【0073】実施例6 厚さ1mmのアルミニウム材を使用して7×9cmの型枠を作成し、該型枠に試料11を3HB・4HBポリエステル共重合体フィルム面が下になるようにセットし、15×13cmステンレス製トレーの底面との間に1mmの間隔ができるようにして、該トレー上に置いた。その上に3HB・4HBポリエステル共重合体の2(w/v)%1, 4-ジオキサン溶液38mlを注ぎ、このものを凍結乾燥して、血管修復材試料14を得た。試料14をSEMで観察したところ、多孔質層の中間に編物が存在する構造となっており、ステンレス製トレー底面側の多孔質層は孔径約10μm、他の面の側の多孔質層は孔径約100μmであり、表面はいずれも粗面となっていた。

【0074】実施例7 実施例3で用いたものと同じポリエステル製編物を内径1.2mm、長さ3cmの管状にヒートシーラーで融着して成形し、外径10mmのガラスU字管にはめて150℃にて熱処理して、内径10mmのクリンプ付ポリエステル製編物曲管a11を得た。この曲管a11を3HB*

*・4HBポリエステル共重合体の2(w/v)%クロロホルム溶液中に浸漬し、外径10mmのガラスU字管にはめて窒素気流中にて乾燥して、3HB・4HBポリエステル共重合体で被覆されたクリンプ付ポリエステル製編物曲管a22を作成した。曲管a22の外周をポリエステルメッシュで巻き付け、次いで3HB・4HBポリエステル共重合体の3(w/v)%1, 4-ジオキサン溶液中に浸し、このものを凍結乾燥した後外周のポリエステルメッシュを剥離し、ガラスU字管から外して、血管修復材試料15を得た。試料15をSEMで観察したところ、ポリエステル製編物と孔径1~20μmの3HB・4HBポリエステル共重合体多孔質層とが一体化していた。

【0075】試験例3 血管修復材試料11~15及び各試料を構成するポリエステル製編物を幅20mmの短冊状に切断し、引張試験機(TENSILON UTM-250、オリエンテック社製)を用いて、引張速度200mm/min、室温で測定した。なお、引張方向はすべて横方向とし、引張応力は試験片単位幅当りの荷重として求めた。引張強さ及び破壊時歪みは、試料が破壊した時の引張強さ及び歪みとして求めた。結果を表1に示す。

【0076】 【表1】

血管修復材 試料No.	11	12	13	14	15	ポリエステル 製編物
歪み10%での 引張応力 (Kg/mm)	0.05	0.04	0.02	0.03	0.03	0.005
降伏点での 引張応力*) (Kg/mm)	—	0.76	0.66	0.21	0.25	0.09
降伏点での 歪み*) (%)	—	210	170	130	150	100
引張強さ (Kg/mm)	0.71	0.90	0.85	0.83	0.79	0.63
破壊時歪み (%)	240	250	240	240	230	250

注*) 試料11では降伏点は存在しなかった。

【0077】試験例4

犬の右心室の一部を切開し、適宜切断した血管修復材試料11~14を縫合し閉胸した。2週間後に麻酔下に脱

血死させ、開胸して評価した。なお縫合は、試料11では平滑な共重合体フィルム側を、試料12、13では多孔質層側を、試料14では孔径約100μmの多孔質層側を、それぞれ血液面側にして行った。各試料とも柔軟

で、右心の柔軟な筋肉壁内性状及び形状によく適応し、縫合性も良好であった。試料13は水濡れ性に優れていたが、他の試料も使用上不都合はなかった。

【0078】開胸した状態を肉眼で評価したところ、いずれの試料も柔軟性を保っていた。また、いずれの試料も異常な反応はみられなかった。

【0079】試料の断面をヘマトキシリン-エオジン染色し、光学顕微鏡により組織学的に観察した結果、試料11では血液面側の平滑な共重合体フィルム上に大きな血液凝固塊が形成していたが、ポリエステル製編物への

10 外側からの組織の侵入状態は良好であった。
【0080】試料12及び13では多孔質層上に薄く安定な血液凝固物層が形成しており、多孔質層の一部は組織の侵入による器質化が起き始めていたが、フィルム層へは組織が侵入していなかった。

【0081】試料14では、孔径約100 μ mの多孔質層上に薄く安定な血液凝固物層が形成しており、多孔質層への繊維芽細胞、平滑筋細胞、毛細血管等の侵入による組織の形成も良好で、内表面を内皮細胞が覆うという内皮化も進行していた。また、共重合体の分解も始まっ

20 っていた。

【0082】試験例5

犬の肺動脈の一部を切除し血管修復材試料15に置き換えた。該試料は柔軟で、極めて柔軟で伸展性に富む肺動脈壁の形状と性状によく適応し、縫合性も良好であった。2週間後に麻酔下に脱血死させ、開胸して評価した。試料15は肺動脈管としての機能を保っていた。試験例4と同様にして組織学的に観察した結果、肺動脈管の内側には薄く安定な血液凝固物層が形成しており、多孔質層の一部は組織の侵入による器質化が起き始めてい

10

20

30

た。また、共重合体の分解も始まっていた。

【0083】試験例6

犬の右心室より肺動脈へ血管修復材試料15で管状にした人工血管でバイパスを作り、次に本来の肺動脈の起始部を結紮し、すべての肺動脈血をバイパス経由で流すようにした。植え込み3ヶ月後にレントゲン検査によりバイパス部分の形状を調べたところ、植え込み時の形態を良好に保っていた。次にカテーテルの先端につけたバルーンによりバイパスの内径を2倍に拡張したところ無理なく拡張することができ、血行動態にも変化は認められなかった。その後3ヶ月経過して再びレントゲン検査によりバイパス部分の形状を調べたところ拡張された状態のままの形態を保っていた。すなわち、本材料により任意の時期に任意のサイズで、その柔軟性と生体内分解性を利用することにより拡張させることのできる「成長させる血管修復材、成長させる人工血管」を創生させることができた。

【0084】

【発明の効果】本発明によれば、生体組織の侵入に応じて該組織に分解吸収され、力学的適合性、安全性を満足した軟組織用医療用材料が得られる。本発明の軟組織用医療用材料は、人工血管、人工皮膚、手術用縫合糸、癒着防止材等に好適に用いられる。細胞培養で調べた結果、本発明の軟組織用医療用材料は、コラーゲン膜より細胞の生着、移動、増殖が良好であった。特に、レシチン等のリン脂質などで改質したものはさらに良好となった。本発明の人工血管または血管修復材は、生体適合性、伸縮性、柔軟性が良好であり、生体組織と縫合する時の取扱い性に優れている。